肠道菌群视角下非酒精性脂肪性肝病的治疗策略

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0651

傅伟强[1]，周剑波[1]，吴雄健[2]，黄才斌[2*]

基金项目:江西省自然科学基金"LncRNA NEAT1 诱导线粒体功能紊乱/氧化应激诱发肝纤维化的机制研究"(项目编号:20202BAB206009）

1.341000 江西省赣州市，赣南医学院第一临床医学院

2.341000 江西省赣州市，赣南医学院第一附属医院消化内科

*通信作者:黄才斌，教授，硕士生导师；E-mail:hcbgmu@163.com

【摘要】 非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）是目前全球最常见的慢性肝脏疾病，其疾病谱主要包括非酒精性肝脂肪变（NHS）、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）、肝硬化以及肝细胞癌（HCC）。近年研究揭示肠-肝轴与 NAFLD 发生发展相关，调控肠道微生物可能会成为 NAFLD 治疗新靶点。目前研究发现运动、饮食、微生态制剂、抗生素、粪菌移植、噬菌体等干预措施均可以通过改变肠道菌群缓解 NAFLD。本文就肠道菌群与 NAFLD 的关系及以调整肠道菌群为 NAFLD 治疗靶点的研究进展进行综述，以期为临床防治 NAFLD 提供思路及参考。

【关键字】 肠道菌群；非酒精性脂肪性肝病；治疗；代谢综合征；微生态制剂；粪菌移植

中图分类号：R575　　**文献标志码：**A

Treatment strategy of nonalcoholic fatty liver disease from the perspective of intestinal flora

FU Weiqiang[1], ZHOU Jianbo[1], WU Xiongjian[2], HUANG Caibing[2]*

1. The First Clinical Medical College of Gannan Medical University，Ganzhou 341000，China

2. Department of Gastroenterology，the First Affiliated Hospital of Gannan Medical University，Ganzhou 341000，China

**Corresponding Author：HUANG Caibing，Professor，Master supervisor；E-mail:hcbgmu@163.com*

【Abstract】 Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common chronic liver disease in the world. Its disease spectrum mainly includes non-alcoholic liver steatosis（NHS）, non-alcoholic steatohepatitis（NASH）, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma（HCC）. Recent studies have revealed that the gut-liver axis is related to the occurrence and development of NAFLD, and the regulation of intestinal microorganisms may become a new target for NAFLD therapy. Intervention measures such as exercise, diet, microecological preparations, antibiotics, fecal microbiota transplantation and bacteriophage can alleviate NAFLD by changing intestinal flora. This article reviews the relationship between intestinal flora and NAFLD, and the research progress of regulating intestinal flora as the therapeutic target of NAFLD, in order to provide ideas and references for clinical prevention and treatment of NAFLD.

【Key words】 Intestinal flora; Nonalcoholic fatty liver disease; Treatment; Metabolic syndrome；Microecological preparation；Fecal microbiota transplantation

前言

非酒精性脂肪性肝病（nonalcoholic fatty liver disease,NAFLD）是指除外酒精和其他明确损肝因素的，以肝脏脂肪沉积超过 5%为主要特征的临床综合征，其疾病谱主要包括非酒精性肝脂肪变（non-alcoholic liver steatosis,NHS）、非酒精性脂肪性肝炎（non-alcoholic steatohepatitis,NASH）、肝硬化以及肝细胞癌（hepatocellular carcinoma,HCC）[1]。NAFLD 与肥胖、胰岛素抵抗、2 型糖尿病及心脑血管疾病等密切相关，被认为是代谢综合征的肝脏表现[2]。基于此，近来专家共识提议将 NAFLD 改名为代谢相关性脂肪性肝病（metabolic fatty liver disease,MAFLD）。据统计，目前 NAFLD 的全球患病率在成人中约为 25%，已成为最常见的慢性肝病，且预计未来 10 年 NASH 的发病率将增加 56%[3]。NAFLD 在南美洲、北美/欧洲、非洲等地区的患病率分别为：30%、24%、13%，亚洲患病率大约在 5%～51%之间[2]。我国 NAFLD 的患病率为 6%～27%，已超过慢性乙型肝炎成为第一大慢性肝病,可导致肝硬化、肝细胞癌等严重后果，严重影响国民健康和经济发展。

NAFLD 涉及肝脏脂肪沉积、炎症反应、肝细胞变性坏死、纤维化等一系列病理过程[4]。目前治疗研究主

要集中在改善肝脏炎症和纤维化，尚无批准上市的治疗药物[5]。近年研究揭示肠-肝轴与 NAFLD 发生发展相关，调控肠道微生物可能会成为 NAFLD 治疗新靶点[6, 7]。运动、饮食、微生态制剂、抗生素、粪菌移植、噬菌体等干预措施均可通过改变肠道菌群缓解 NAFLD。本文就肠道菌群与 NAFD 的关系、以调整肠道菌群为 NAFLD 治疗靶点的研究进展进行综述，以期为临床防治 NAFLD 提供思路及参考。

1　肠道菌群与健康

人体肠道内生活着数以百万计的微生物动态群落，有超过 500 个不同的种类，包含的基因是人的 100 倍[8]，且其中超过 99%为专性厌氧菌，其余还包括需氧菌、兼性厌氧菌或其他种类微生物[9]。在正常情况下，尽管受到年龄、生活习惯、情绪等因素的影响，这些肠道菌群仍可保持动态平衡，与人体长期互利共生，在维持肠道微生态平衡和维护人体健康方面发挥着积极作用[10, 11]。一旦这种平衡被破坏，可能导致一系列疾病的发生[8]。甚至有研究证明，结直肠癌的发病与肠道菌群的失衡有直接关系[12]。

2　肠道菌群与 NAFLD

研究证实 NAFLD 患者肠道菌群多样性及优势菌群构成比降低，与健康人群相比，反刍菌科、拟杆菌和普氏杆菌减少，而变形菌、大肠杆菌、瘤胃球菌和厚壁菌的水平显著增加[13, 14]。然而，也有研究发现在 NAFLD 儿童中，NASH 患者肠道拟杆菌增多而厚壁菌减少。此外，一项研究[15]发现，大约 60%的 NAFLD 患者的肠道中有能够产生高浓度酒精的肺炎克雷伯菌，而只有 6%的健康人携带了这种细菌。上述差异可能与两种人群的饮食结构、生活环境、年龄及基因遗传等异质性相关，前者的肠道环境可能比其他人更适合肺炎克雷伯菌的生长和定植。同时许多横断面研究表明，肠道菌群的扰动与 NAFLD 严重程度存在关联，拟杆菌和大肠杆菌丰度增加与 NAFLD 晚期纤维化密切相关，而厚壁菌在轻中度 NAFLD 患者丰度更高，提示与严重程度相关[16]。尽管 NAFLD 患者存在肠道菌群失调，但对于菌群改变是 NAFLD 的结果还是原因仍待明确，但通过调控肠道菌群改善 NAFLD 已成为治疗新靶点。

3　肠道菌群介导 NAFLD 发生的机制

肠道和肝脏通过肠-肝轴双向关联，肝脏将合成的胆汁酸和其他生物活性物质分泌至肠道，这些成分被肠道菌群分解代谢可随门静脉吸收入血重新回流至肝脏。肠道菌群介导 NAFLD 发生的机制可能包括：（1）肠道通透性增加：NAFLD 患者肠道菌群失衡会导致肠道屏障完整性受损，细菌及其代谢物从肠腔转移到固有层，同时产生的毒素通过门静脉进入肝脏激发炎症反应[17]。（2）增加内生乙醇的生成：肠道菌群产生过多的内源性乙醇能增加肠道通透性，促进肠内有害物质进入肝脏，并可阻碍脂质代谢、产生氧自由基，加速肝脏脂肪变性及炎症反应进程[15]。（3）调节胆汁酸代谢：胆汁酸可以通过法尼酯 X 受体（farnesoid x receptor,FXR）和 G 蛋白胆汁酸偶联受体 5（G protein bile acid coupled receptor 5,TGR5）信号通路减少肝脏炎症和纤维化，当肠道菌群紊乱时，可通过影响胆汁酸代谢下调 FXR 信号增强脂肪生成并抑制脂肪酸 β 氧化而促进 NAFLD 发展[18]。（4）参与胆碱代谢：胆碱是细胞膜的一种成分，肠道菌群多样性改变导致细菌合成所需胆碱增多，肝脏产生极低密度脂蛋白（very low density lipoprotein,VLDL）所需的胆碱减少，使得肝细胞内的甘油三酯（triglyceride,TG）向外周转运障碍在肝内沉积，从而导致 NAFLD 的发生[19]。（5）短链脂肪酸：短链脂肪酸可激活肠道 L 细胞释放类胰高血糖素样肽 1（glucagon like peptide 1,GLP-1）和胃肠激素酪酪肽（peptide tyrosine tyrosine,PYY）调节代谢，同时直接抑制组蛋白去乙酰化酶上调脂质氧化基因的表达，促进肝脏脂质氧化[20]。

4　基于肠道菌群治疗 NAFLD 的方式

4.1　运动

目前研究表明，运动不仅直接影响代谢反应，而且影响肠道微生物组结构和功能，后者可能是运动改善 NAFLD 的机制[21]。与久坐不动的人群相比，保持积极训练的运动员肠道内阿克曼氏菌和粪杆菌丰度显著增加，这种情况也见于肥胖患者和有体育锻炼的非肥胖人群，而这两种菌群可以促进肝脏脂质代谢，对健康有积极影响[22, 23]。动物试验中，CARBAJO-PESCADOR S 等[24]建立高脂饮食诱导的 NAFLD 大鼠模型，将其分为对照组和实验组，对照组保持大鼠久坐不动，实验组接受为期 5 周的有氧和阻力训练，评估运动对大鼠肠道微生物组成和功能平衡的益处，以及对早期肥胖和 NAFLD 发病的后续影响。研究发现，经过 5 周训练的大鼠最终体重低于对照组，肠道拟杆菌和变形杆菌的相对丰度提高，芽孢杆菌、疣微菌和厚壁菌丰度降低，显著纠正高脂饮食引起的微生物失衡。进一步分析发现，对照组大鼠表现出微泡和大泡肝脂肪变性，NAFLD 活动评分显著增加，而实验组大鼠肝脂滴存在减少，并且空腹胰岛素和胰岛素敏感性均有所提高，结果证实了运动可通过调控肠道菌群改善 NAFLD 代谢紊乱。近期的一项随机对照试验显示[25]，NAFLD 患者在为期 8.6 个月的有氧运动后，肠道微生物组成发生了显著变化，瘤胃球菌、拟杆菌属成员的丰度增加，而瘤胃球菌科与纤维化严重程度呈负相关，且肝脏脂肪含量下降了 24.4%，表明运动干预明显改变了微生物组的丰度和功能。但目前关于 NAFLD 患者肠道菌群的研究主要集中在分类水平而不是功能能力上，运动调节肠道菌群改善 NAFLD 的具体机制仍不清楚，仍需进一步的研究加以解析，但目前研究仍肯定了适量运动对 NAFLD 患者的发生和进展有积极的影响，因此推荐 NAFLD 患者适当的有氧运动，且长期维持。

4.2 饮食调节

饮食调节及体育锻炼仍然是 NAFLD 管理的基石，其中饮食调节是最简单亦是最有效调节肠道菌群的方法之一[26]。高脂饮食已被证实与肝脂肪变性、炎症和肝纤维化有关[27]。动物试验显示长期高脂饮食可使肠道微生物的多样性下降，减少双歧杆菌和拟杆菌菌群数量，影响胆汁酸代谢，导致 FXR 信号下调，脂肪生成增加并抑制脂肪酸 β 氧化，促进 NAFLD 发展[18]。而高糖饮食则可以降低胰岛素敏感性，提高肝脏脂肪生成促进 NAFLD 发生。因此 NAFLD 患者饮食管理建议采用低脂肪、低碳水化合物饮食并限制每日热量[28]。一项横断面研究[29]显示长期坚持地中海饮食可作为超重参与者肝纤维化和非酒精性脂肪性肝炎的独立保护因素。CALABRESE F M 等探究地中海饮食与有氧运动结合对 NAFLD 患者肠道菌群的影响，发现地中海饮食组肠道菌群 α 多样性提高，瘤胃球菌、厚壁菌及拟杆菌菌群丰度相对增加，而瘤胃球菌可通过改善胃肠道屏障完整性、调节肠道微生态来保护肝脏，此外，研究发现当饮食干预与有氧运动相结合时，地中海饮食的有益效果会更大[18, 30]。然而，即使在相同饮食模式下，个体间的反应存在差异，因此，实行个体化饮食治疗，对识别预测饮食相关肠道菌群，为 NAFLD 患者制定干预措施提供依据是有必要的。

4.3 微生态制剂

鉴于肠道菌群与 NAFLD 发生发展密切相关，调节肠道菌群更为直接的微生态制剂已在 NAFLD 的防治中进行了相关研究。微生态制剂主要包括益生菌、益生元、合生元及后生元等，目前最常见且临床上应用最多的是益生菌制剂。

4.3.1 益生菌

根据世卫组织定义，益生菌是指足量摄入时对健康有益的活微生物[31]。目前关于益生菌对 NAFLD 防治的研究主要集中在动物实验方面，临床试验较为有限，研究发现益生菌可以增加肠道菌群多样性和有益菌相对丰度，改善黏膜通透性，抑制脂质合成及促进脂质氧化代谢，降低肝脏的炎症和纤维化[32-34]。AHN S B 等的研究[35]发现，给予益生菌制剂的肥胖 NAFLD 患者的嗜酸乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、戊糖假单胞菌、乳酸双歧杆菌的相对丰度增加，且其肝内脂肪分数及体重较安慰剂组下降显著。DUSEJA A 等[36]的一项关于评估益生菌对成人 NAFLD 患者疗效的随机、双盲、安慰剂对照试验，随访 1 年后益生菌组生化标志物丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase,ALT）和天冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase,AST）、瘦素、肿瘤坏死因子 α（tumor necrosis factor-α,TNF-α）和内毒素水平均有下降，肝活检显示，益生菌组肝细胞气球样变（$p=0.036$）、小叶炎症（$p=0.003$）和 NAFLD 活动性评分（NAFLD Activity Score,NAS）（$p=0.007$）与基线相比显著改善，且与安慰剂相比改善更为明显。相关荟萃分析[37]同样证实益生菌的使用显着降低了 NAFLD 患者体重指数（body mass index,BMI）、ALT、AST、胰岛素抵抗和脂肪肝的超声分级，但由于益生菌菌株的不同、剂量模式和治疗持续时间的差异，不同研究的改善幅度并不统一。因此，未来需要就益生菌的类型、剂量和治疗时间达成共识，并制定更为完备的大样本、多中心前瞻性研究来验证其有效性。

4.3.2 益生元

益生元本身不能被人体消化吸收，但可选择性地刺激有益细菌的生长和活性来改善宿主健康，主要包括各种低聚果糖或低聚半乳糖[38]。大量试验支持益生元在治疗 NAFLD 上的有效性。在动物实验上，益生元已被证明可诱导啮齿动物肠道菌群组成的变化，增加双歧杆菌及乳杆菌丰度，并刺激 GLP-2 的产生，调节内毒素易位，从而改善肠道屏障的功能[39]。此外，GLP-2 还可影响血浆脂多糖水平，降低肝脏炎症和氧化应激，减轻肝脏脂质积累和脂肪性肝炎[40]。在临床试验中，BOMHOF M R 等的研究[41]表明益生元能够增加 NASH 患者肠道粪杆菌和双歧杆菌的丰度，并降低血清 AST、ALT 水平，改善经组织学证实的肝脂肪变性。CHONG P L 等的临床试验[42]同样支持益生元在调节肠道菌群及改善脂肪变性等方面的疗效。

4.3.3 合生元

合生元是益生元和益生菌的组合，可用于替代功能失调的肠道菌群，改善胰岛素抵抗，降低促炎因子和内毒素水平，改善肝脏组织学[43, 44]。ELEONORA S 等人[45]发现补充合生元能够改变 NAFLD 患者原有的肠道菌群，增加放线菌和双歧杆菌相对丰度，降低颤螺菌水平。FEROLLA S M 等的一项关于合生元对 NAFLD 患者的随机双盲试验[46]，在补充由罗伊氏乳杆菌、瓜尔豆胶和菊粉组成的合生元后，观察到促炎细胞因子 IL-6、TNF-α 水平显著下降，血清 AST、ALT 及碱性磷酸酶（alkaline phosphatase,ALP）水平得到改善，中度/重度脂肪变性患者的比例从 40.7% 下降到 18.5%，轻度脂肪变性患者从 59.2%增加到 81.5%，显著改善脂肪性肝炎患者的肝纤维化。相关荟萃分析[47]同样证实，补充合生元可诱导肠道菌群发生改变，有效降低 BMI 指数和肝酶水平，改善肝脏脂肪变性。

4.3.4 后生元

后生元是近年来新提出的概念，包括在宿主中具有潜在生物活性的细菌代谢产物和细胞成分，包括某些维生素、短链脂肪酸、多胺、支链氨基酸或细菌细胞壁的成分，通过刺激免疫系统影响肠黏膜屏障的完整[48, 49]。目前关于后

生元在 NAFLD 疗效的数据仍然很少，主要限于临床前研究。在老年小鼠中，热灭活副干酪乳杆菌 D3-5 中的脂磷壁酸可使肠道内阿克曼氏菌丰度增加，粘蛋白显著表达，增强黏膜屏障功能，预防高脂饮食喂养引起的代谢功能障碍[50]。MA L 等[51]研究发现多胺亚精胺给药可改变肥胖小鼠肠道菌群的组成和功能，特别是产生丁酸盐的毛螺菌属丰度增加，显著改善肠道屏障功能及代谢表型。

4.4　粪菌移植

粪菌移植（fecal microbiota transplantation,FMT）是指将供体粪便中的功能菌群移植至患者肠道中，改善原有肠道菌群失调，重建正常肠道微生态，实现疾病的治疗[52]。动物试验方面，高脂饮食喂养的小鼠在 FMT 干预后，肠道拟杆菌门减少，厚壁菌门增加，肠道屏障功能和内毒素血症改善，肝脏脂质积累减少和促炎细胞因子水平降低，脂肪性肝炎减轻[53]。一项针对代谢综合征患者的研究[54]表明，来自瘦供体的 FMT 改善了胰岛素敏感性及肝内脂质代谢，而这与产生丁酸盐的菌株增加有关。WITJES J J 等[55]的一项随机双盲对照试验，比较了三个为期 8 周的瘦的素食供体 FMT 与自体 FMT 对 NAFLD 严重程度的影响，研究发现 FMT 干预后肠道菌群发生显著变化，且向供体微生物菌群特征趋同，在拟杆菌及厚壁菌上这种趋势更为明显。然而整体 NAFLD 活动评分及纤维化评分在统计学上并无明显差异，但值得注意的是，坏死性炎症评分（包括小叶炎症和肝细胞气球样变）观察到有改善的趋势。一项针对 21 例 NAFLD 受试者的试验[56]显示，FMT 可改善 NAFLD 患者的肠道通透性，但随访 6 个月未见胰岛素敏感性增加或肝内脂质含量降低。FMT 疗效与“供体”特征密切相关，特别是粪便微生物群的丰富度、多样性和相容性等，所以 FMT 治疗 NAFLD 是否可以在临床上应用，仍需要大量的临床试验提供依据。

4.5　抗生素

利福昔明是衍生于利福霉素的非全身性抗生素，其在胃肠道中几乎不被吸收，不会显著影响肠道微生物组的多样性[57]。在对 NAFLD 模型小鼠的试验中发现，口服利福昔明可降低肠道通透性及内毒素水平，减少肝内脂质沉积，并降低 NASH 小鼠 AST、ALT 水平，同时减轻肝脏炎症和纤维化。此外，肠道菌群发生改变，并减少回肠末端的次级胆汁酸水平，逆转 Fxr-Fgf15 信号的激活，促进肝脏中的 Cyp7a1 和 Cyp7b1 的表达，这可能是利福昔明缓解 NASH 的机制[58]。这与 FUJINAGA Y 等[59]人的研究相一致。而在评估利福昔明对人类 NASH 治疗的疗效上研究结论相互矛盾。GANGARAPU V 等[60]研究纳入 42 名经活检证实为 NAFLD 的患者，利福昔明（1200 毫克/天）短期给药 28 天后发现，内毒素水平、AST、ALT、促炎细胞因子以及 NAFLD 活动评分显著下降，抗生素的这种改善归因于肠道微生物群和胆汁酸代谢的改变，以及 FXR 信号传导的下调。然而，在 COBBOLD J 等[61]的研究中，接受为期 6 周利福昔明（400mg，每日两次）治疗，结果显示治疗后血清 ALT 水平及胰岛素抵抗增加，提示对 NASH 没有益处，且治疗后粪便微生物群的相对丰度没有一致的差异。以上差异可能与不同的治疗剂量和持续时间相关。同样有研究[62]发现三氯生可增加 NAFLD 模型小鼠肠道有益菌的相对丰度，包括乳酸杆菌、双歧杆菌和毛螺菌科，同时增加拟杆菌门/厚壁菌门的比例，显著改善肝脏脂肪变性，提示三氯生可以调节肠道菌群为靶点治疗 NAFLD。然而，抗生素可能具有不同的作用，MAHANA D 等研究[63]发现，用抗生素治疗的小鼠表现出严重的胰岛素抵抗，同时增加 NAFLD 组织学病变的发生率和严重程度，这与抗生素扰动肠道菌群导致双歧杆菌和普雷沃氏菌的变化有关。因此，抗生素是一把双刃剑，一方面可以通过灭活有害菌群调节肠道菌群紊乱达到缓解或者治疗的目的，另一方面长期使用抗生素可能会导致细菌耐药的发生，影响体内有益菌的生长产生新的菌群紊乱。因此，应当谨慎使用抗生素治疗 NAFLD，或许未来有靶向灭活某种特定菌群的抗生素问世可解决这种难题。

4.6　噬菌体

噬菌体对细菌具有特异性，可靶向编辑肠道微生物群落结构，目前这种方法尚未在 NAFLD 中进行评估，但临床前研究支持其在酒精相关性肝病中有效性[64, 65]。DUAN Y 等[66]人使用酒精性肝病患者的粪便定植无菌小鼠，研究了靶向溶细胞性粪肠球菌的噬菌体的疗效，发现这些噬菌体消除了乙醇诱导的肝损伤和脂肪变性，而不影响肠道菌群的整体组成。这种溶细胞性粪肠球菌的存在已被证明与酒精性肝病的严重程度以及死亡率有关。然而，针对肝病的噬菌体疗法目前仅在小鼠模型中进行研究，还需要进行临床试验来评估其有效性，以及对 NAFLD 患者的疗效及安全性。

5　结论与问题

肠道菌群在维持肠道平衡及 NAFLD 发生发展中具有重要作用，运动、饮食、益生菌制剂、FMT、抗生素等以调整肠道菌群为靶点的干预措施可有效缓解 NAFLD，噬菌体有效性还需进一步明确，但目前有关其在 NAFLD 治疗上的相关试验存在异质性，而这种异质性可归因于多个方面。首先，通过锻炼、饮食、益生菌制剂及 FMT 等疗法虽可短暂改变肠道菌群结构，但当干预消失时这种改变并不能长期维持，疗效受到制衡。其次，以上干预措施在具体方案上并未达成共识，如饮食模式的改善、锻炼的强度和持续时间、微生态制剂的菌群种类、剂量及频率等，

另外，评估疗效使用血清学生物标志物，而非作为金标准的肝活检，这些差异均可能会对试验结果造成影响。此外，尽管现有的横断面研究体现出相关性，但建立肠道菌群-NAFLD 的因果关系仍然是一个挑战，具体哪些菌株可能驱动 NAFLD 的一些关键特征，如脂肪变性、炎症、胰岛素抵抗或纤维化的进程仍有待进一步地阐明。总而言之，尽管目前存在这些局限性，但以调整肠道菌群为 NAFLD 治疗靶点的方法仍然值得期待，而这需要未来大量的动物试验及临床试验进行探索来实现。一旦肠道菌群与 NAFLD 发病机制之间的因果关系被很好地确立，将对未来通过调控肠道菌群防治 NAFLD 提供新的思路与靶点。

作者贡献：傅伟强负责文章的构思和设计、文献整理、撰写论文；周剑波负责文献收集；吴雄健负责论文修订；黄才斌负责文章的质量控制及审校，对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

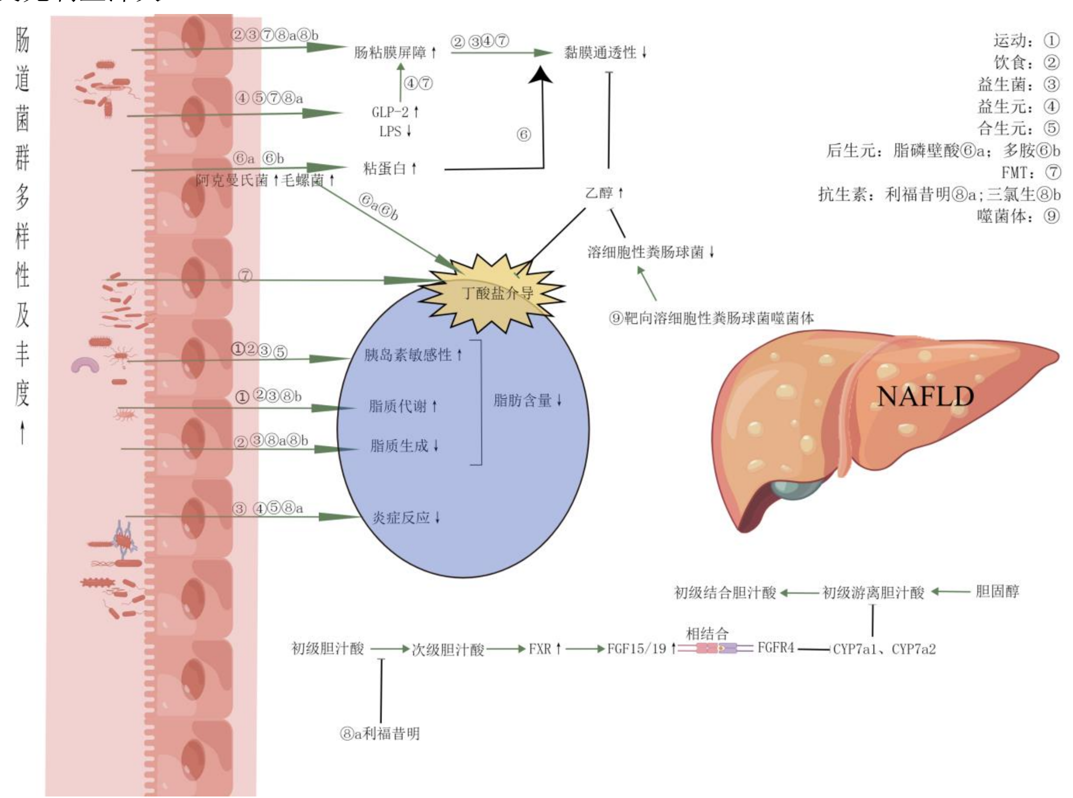


图 1 基于肠道菌群治疗 NAFLD 机制图

Figure 1 The mechanism of action of NAFLD treatment based on intestinal flora

本文文献检索策略：以“Intestinal flora, metabolic syndrome, probiotics, probiotics, synbiotics, metazoa, antibiotics, exercise, diet,Microecological preparation，FMT, bacteriophage, NAFLD”为英文关键词检索 PubMed、Medline、Web of Science；以“肠道菌群、代谢综合征、微生态制剂、益生菌、益生元、合生元、后生元、抗生素、运动、饮食、粪菌移植、噬菌体、非酒精性脂肪性肝病”为中文关键词检索中国知网、万方数据知识服务平台及中国生物医学文献服务系统。检索时间为建库至 2022-06-15。文献纳入标准：基于肠道菌群防治 NAFLD 的临床研究、基础研究及文献研究。文献排除标准：未涉及肠道菌群、与 NAFLD 防治相关性较弱、数据记录不详细、观点有重叠、文献质量差。

数据可用性声明：支撑本研究的科学数据已在中国科学院数据银行ScienceDB公开发布，访问地址为 http://cstr.cn/31253.11.sciencedb.02919.或http://doi.org/10.57760/sciencedb.02919.

参考文献

[1] POWELL E E, WONG V W, RINELLA M. Non-alcoholic fatty liver disease[J]. Lancet, 2021,397(10290):2212-2224.DOI:10.1016/S0140-6736(20)32511-3.

[2] CARIOU B, BYRNE C D, LOOMBA R, et al. Nonalcoholic fatty liver disease as a metabolic disease in humans: A literature review[J]. Diabetes Obes Metab, 2021,23(5):1069-1083.DOI:10.1111/dom.14322.

[3] GE X, ZHENG L, WANG M, et al. Prevalence trends in non-alcoholic fatty liver disease at the global, regional and national levels, 1990-2017: a population-based observational study[J]. BMJ Open, 2020,10(8):e36663.DOI:10.1136/bmjopen-2019-036663.

[4] NOUREDDIN M, SANYAL A J. Pathogenesis of NASH: The Impact of Multiple Pathways[J]. Curr Hepatol Rep, 2018,17(4):350-360.DOI:10.1007/s11901-018-0425-7.

[5] KIM W, KIM B G, LEE J S, et al. Randomised clinical trial: the efficacy and safety of oltipraz, a liver X receptor alpha-inhibitory dithiolethione in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017,45(8):1073-1083.DOI:10.1111/apt.13981.
[6] HOOZEMANS J, de BRAUW M, NIEUWDORP M, et al. Gut Microbiome and Metabolites in Patients with NAFLD and after Bariatric Surgery: A Comprehensive Review[J]. Metabolites, 2021,11(6).DOI:10.3390/metabo11060353.
[7] VALLIANOU N, STRATIGOU T, CHRISTODOULATOS G S, et al. Understanding the Role of the Gut Microbiome and Microbial Metabolites in Obesity and Obesity-Associated Metabolic Disorders: Current Evidence and Perspectives.[J]. Current obesity reports, 2019,8(3).
[8] NOGACKA A M, GOMEZ-MARTIN M, SUAREZ A, et al. Xenobiotics Formed during Food Processing: Their Relation with the Intestinal Microbiota and Colorectal Cancer[J]. Int J Mol Sci, 2019,20(8).DOI:10.3390/ijms20082051.
[9] WAN M, LING K H, EL-NEZAMI H, et al. Influence of functional food components on gut health[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2019,59(12):1927-1936.DOI:10.1080/10408398.2018.1433629.
[10] OLIPHANT K, ALLEN-VERCOE E. Macronutrient metabolism by the human gut microbiome: major fermentation by-products and their impact on host health[J]. Microbiome, 2019,7(1):91.DOI:10.1186/s40168-019-0704-8.
[11] YAN X, JIN J, SU X, et al. Intestinal Flora Modulates Blood Pressure by Regulating the Synthesis of Intestinal-Derived Corticosterone in High Salt-Induced Hypertension[J]. Circ Res, 2020,126(7):839-853.DOI:10.1161/CIRCRESAHA.119.316394.
[12] MAKKI K, DEEHAN E C, WALTER J, et al. The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease[J]. Cell Host Microbe, 2018,23(6):705-715.DOI:10.1016/j.chom.2018.05.012.
[13] ZHAO Y, ZHOU J, LIU J, et al. Metagenome of Gut Microbiota of Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J]. Front Pediatr, 2019,7:518.DOI:10.3389/fped.2019.00518.
[14] HOYLES L, FERNANDEZ-REAL J M, FEDERICI M, et al. Molecular phenomics and metagenomics of hepatic steatosis in non-diabetic obese women[J]. Nat Med, 2018,24(7):1070-1080.DOI:10.1038/s41591-018-0061-3.
[15] YUAN J, CHEN C, CUI J, et al. Fatty Liver Disease Caused by High-Alcohol-Producing Klebsiella pneumoniae[J]. Cell Metab, 2019,30(4):675-688.DOI:10.1016/j.cmet.2019.08.018.
[16] SHARPTON S R, AJMERA V, LOOMBA R. Emerging Role of the Gut Microbiome in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: From Composition to Function[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019,17(2):296-306.DOI:10.1016/j.cgh.2018.08.065.
[17] De MUNCK T, XU P, VERWIJS H, et al. Intestinal permeability in human nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis[J]. Liver Int, 2020,40(12):2906-2916.DOI:10.1111/liv.14696.
[18] CHEN J, ZHENG M, LIU J, et al. Ratio of Conjugated Chenodeoxycholic to Muricholic Acids is Associated with Severity of Nonalcoholic Steatohepatitis[J]. Obesity (Silver Spring), 2019,27(12):2055-2066.DOI:10.1002/oby.22627.
[19] JI Y, YIN Y, SUN L, et al. The Molecular and Mechanistic Insights Based on Gut-Liver Axis: Nutritional Target for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Improvement[J]. Int J Mol Sci, 2020,21(9).DOI:10.3390/ijms21093066.
[20] ZHAO S, JANG C, LIU J, et al. Dietary fructose feeds hepatic lipogenesis via microbiota-derived acetate[J]. Nature, 2020,579(7800):586-591.DOI:10.1038/s41586-020-2101-7.
[21] VIVEIROS K. The Role of Life Style Modifications in Comprehensive Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Treatment[J]. Clin Liver Dis (Hoboken), 2021,17(1):11-14.DOI:10.1002/cld.1007.
[22] BARTON W, PENNEY N C, CRONIN O, et al. The microbiome of professional athletes differs from that of more sedentary subjects in composition and particularly at the functional metabolic level[J]. Gut, 2018,67(4):625-633.DOI:10.1136/gutjnl-2016-313627.
[23] VALLIANOU N, DALAMAGA M, STRATIGOU T, et al. Do Antibiotics Cause Obesity Through Long-term Alterations in the Gut Microbiome? A Review of Current Evidence[J]. Curr Obes Rep, 2021,10(3):244-262.DOI:10.1007/s13679-021-00438-w.
[24] CARBAJO-PESCADOR S, PORRAS D, GARCIA-MEDIAVILLA M V, et al. Beneficial effects of exercise on gut microbiota functionality and barrier integrity, and gut-liver crosstalk in an in vivo model of early obesity and non-alcoholic fatty liver disease[J]. Dis Model Mech, 2019,12(5).DOI:10.1242/dmm.039206.
[25] CHENG R, WANG L, Le S, et al. A randomized controlled trial for response of microbiome network to exercise and diet intervention in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Nat Commun, 2022,13(1):2555.DOI:10.1038/s41467-022-29968-0.

[26] VILAR-GOMEZ E, MARTINEZ-PEREZ Y, CALZADILLA-BERTOT L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis[J]. Gastroenterology, 2015,149(2):367-378, e14-e15.DOI:10.1053/j.gastro.2015.04.005.

[27] SAVARD C, TARTAGLIONE E V, KUVER R, et al. Synergistic interaction of dietary cholesterol and dietary fat in inducing experimental steatohepatitis[J]. Hepatology, 2013,57(1):81-92.DOI:10.1002/hep.25789.

[28] CHALASANI N, YOUNOSSI Z, LAVINE J E, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. Hepatology, 2018,67(1):328-357.DOI:10.1002/hep.29367.

[29] ALLER R, BURGUENO G B, SIGUENZA R, et al. Comparative study of overweight and obese patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2019,111(4):256-263.DOI:10.17235/reed.2019.5926/2018.

[30] CALABRESE F M, DISCIGLIO V, FRANCO I, et al. A Low Glycemic Index Mediterranean Diet Combined with Aerobic Physical Activity Rearranges the Gut Microbiota Signature in NAFLD Patients[J]. Nutrients, 2022,14(9).DOI:10.3390/nu14091773.

[31] HILL C, GUARNER F, REID G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2014,11(8):506-514.DOI:10.1038/nrgastro.2014.66.

[32] MOHAMAD N M, AYOB N, MOKHTAR N M, et al. The Effect of Probiotics (MCP((R)) BCMC((R)) Strains) on Hepatic Steatosis, Small Intestinal Mucosal Immune Function, and Intestinal Barrier in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease[J]. Nutrients, 2021,13(9).DOI:10.3390/nu13093192.

[33] LUO M, YAN J, WU L, et al. Probiotics Alleviated Nonalcoholic Fatty Liver Disease in High-Fat Diet-Fed Rats via Gut Microbiota/FXR/FGF15 Signaling Pathway[J]. J Immunol Res, 2021,2021:2264737.DOI:10.1155/2021/2264737.

[34] PARK E J, LEE Y S, KIM S M, et al. Beneficial Effects of Lactobacillus plantarum Strains on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in High Fat/High Fructose Diet-Fed Rats[J]. Nutrients, 2020,12(2).DOI:10.3390/nu12020542.

[35] AHN S B, JUN D W, KANG B K, et al. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of a Multispecies Probiotic Mixture in Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J]. Sci Rep, 2019,9(1):5688.DOI:10.1038/s41598-019-42059-3.

[36] DUSEJA A, ACHARYA S K, MEHTA M, et al. High potency multistrain probiotic improves liver histology in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a randomised, double-blind, proof of concept study[J]. BMJ Open Gastroenterol, 2019,6(1):e315.DOI:10.1136/bmjgast-2019-000315.

[37] S L A, V R D, MANOHAR T, et al. Role of Probiotics in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-analysis[J]. Euroasian J Hepatogastroenterol, 2017,7(2):130-137.DOI:10.5005/jp-journals-10018-1233.

[38] HOLSCHER H D. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota[J]. Gut Microbes, 2017,8(2):172-184.DOI:10.1080/19490976.2017.1290756.

[39] PLOVIER H, EVERARD A, DRUART C, et al. A purified membrane protein from Akkermansia muciniphila or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice[J]. Nat Med, 2017,23(1):107-113.DOI:10.1038/nm.4236.

[40] SINGH D P, KHARE P, ZHU J, et al. A novel cobiotic-based preventive approach against high-fat diet-induced adiposity, nonalcoholic fatty liver and gut derangement in mice[J]. Int J Obes (Lond), 2016,40(3):487-496.DOI:10.1038/ijo.2015.197.

[41] BOMHOF M R, PARNELL J A, RAMAY H R, et al. Histological improvement of non-alcoholic steatohepatitis with a prebiotic: a pilot clinical trial[J]. Eur J Nutr, 2019,58(4):1735-1745.DOI:10.1007/s00394-018-1721-2.

[42] CHONG P L, LAIGHT D, ASPINALL R J, et al. A randomised placebo controlled trial of VSL#3((R)) probiotic on biomarkers of cardiovascular risk and liver injury in non-alcoholic fatty liver disease[J]. BMC Gastroenterol, 2021,21(1):144.DOI:10.1186/s12876-021-01660-5.

[43] KOBYLIAK N, ABENAVOLI L, MYKHALCHYSHYN G, et al. A Multi-strain Probiotic Reduces the Fatty Liver Index, Cytokines and Aminotransferase levels in NAFLD Patients: Evidence from a Randomized Clinical Trial[J]. J Gastrointestin Liver Dis, 2018,27(1):41-49.DOI:10.15403/jgld.2014.1121.271.kby.

[44] MOFIDI F, POUSTCHI H, YARI Z, et al. Synbiotic supplementation in lean patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot, randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial[J]. Br J Nutr, 2017,117(5):662-668.DOI:10.1017/S0007114517000204.

[45] ELEONORA S, PAUL R A, ELIZABETH A M, et al. Synbiotics Alter Fecal Microbiomes, But Not Liver Fat or Fibrosis, in

a Randomized Trial of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J]. Gastroenterology, 2020,158(6).

[46] FEROLLA S M, COUTO C A, COSTA-SILVA L, et al. Beneficial Effect of Synbiotic Supplementation on Hepatic Steatosis and Anthropometric Parameters, But Not on Gut Permeability in a Population with Nonalcoholic Steatohepatitis[J]. Nutrients, 2016,8(7).DOI:10.3390/nu8070397.

[47] VALLIANOU N, STRATIGOU T, CHRISTODOULATOS G S, et al. Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, Postbiotics, and Obesity: Current Evidence, Controversies, and Perspectives.[J]. Current obesity reports, 2020,9(3).

[48] VALLEJO-CORDOBA B, CASTRO-LOPEZ C, GARCIA H S, et al. Postbiotics and paraprobiotics: A review of current evidence and emerging trends[J]. Adv Food Nutr Res, 2020,94:1-34.DOI:10.1016/bs.afnr.2020.06.001.

[49] PELUZIO M D C G, MARTINEZ J A, MILAGRO F I. Postbiotics: Metabolites and mechanisms involved in microbiota-host interactions[J]. Trends in Food Science & Technology, 2021,108.

[50] SHAOHUA W, SHOKOUH A, RAVINDER N, et al. Lipoteichoic acid from the cell wall of a heat killed Lactobacillus paracasei D3-5 ameliorates aging-related leaky gut, inflammation and improves physical and cognitive functions: from C. elegans to mice[J]. GeroScience, 2020,42(1).

[51] MA L, NI Y, WANG Z, et al. Spermidine improves gut barrier integrity and gut microbiota function in diet-induced obese mice[J]. Gut Microbes, 2020,12(1):1-19.DOI:10.1080/19490976.2020.1832857.

[52] 中华医学会肠外肠内营养学分会，中国国际医疗保健促进交流会加速康复外科分会，中国微生态治疗创新联盟，等. 菌群移植标准化方法学的建立与临床应用中国专家共识[J]. 中华胃肠外科杂志，2020,23(Z1):5-13. DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200420-00231.

[53] ZHOU D, PAN Q, SHEN F, et al. Total fecal microbiota transplantation alleviates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice via beneficial regulation of gut microbiota[J]. Sci Rep, 2017,7(1):1529.DOI:10.1038/s41598-017-01751-y.

[54] VRIEZE A, Van NOOD E, HOLLEMAN F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome[J]. Gastroenterology, 2012,143(4):913-916.DOI:10.1053/j.gastro.2012.06.031.

[55] WITJES J J, SMITS L P, PEKMEZ C T, et al. Donor Fecal Microbiota Transplantation Alters Gut Microbiota and Metabolites in Obese Individuals With Steatohepatitis[J]. Hepatol Commun, 2020,4(11):1578-1590.DOI:10.1002/hep4.1601.

[56] CRAVEN L, RAHMAN A, NAIR P S, et al. Allogenic Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Improves Abnormal Small Intestinal Permeability: A Randomized Control Trial[J]. Am J Gastroenterol, 2020,115(7):1055-1065.DOI:10.14309/ajg.0000000000000661.

[57] KAJI K, TAKAYA H, SAIKAWA S, et al. Rifaximin ameliorates hepatic encephalopathy and endotoxemia without affecting the gut microbiome diversity[J]. World J Gastroenterol, 2017,23(47):8355-8366.DOI:10.3748/wjg.v23.i47.8355.

[58] JIAN J, NIE M T, XIANG B, et al. Rifaximin Ameliorates Non-alcoholic Steatohepatitis in Mice Through Regulating gut Microbiome-Related Bile Acids[J]. Front Pharmacol, 2022,13:841132.DOI:10.3389/fphar.2022.841132.

[59] FUJINAGA Y, KAWARATANI H, KAYA D, et al. Effective Combination Therapy of Angiotensin-II Receptor Blocker and Rifaximin for Hepatic Fibrosis in Rat Model of Nonalcoholic Steatohepatitis[J]. Int J Mol Sci, 2020,21(15).DOI:10.3390/ijms21155589.

[60] GANGARAPU V, INCE A T, BAYSAL B, et al. Efficacy of rifaximin on circulating endotoxins and cytokines in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2015,27(7):840-845.DOI:10.1097/MEG.0000000000000348.

[61] COBBOLD J, ATKINSON S, MARCHESI J R, et al. Rifaximin in non-alcoholic steatohepatitis: An open-label pilot study[J]. Hepatol Res, 2018,48(1):69-77.DOI:10.1111/hepr.12904.

[62] SUN D, ZUO C, HUANG W, et al. Triclosan targeting of gut microbiome ameliorates hepatic steatosis in high fat diet-fed mice[J]. J Antibiot (Tokyo), 2022,75(6):341-353.DOI:10.1038/s41429-022-00522-w.

[63] MAHANA D, TRENT C M, KURTZ Z D, et al. Antibiotic perturbation of the murine gut microbiome enhances the adiposity, insulin resistance, and liver disease associated with high-fat diet[J]. Genome Med, 2016,8(1):48.DOI:10.1186/s13073-016-0297-9.

[64] GÓRSKI A, BOLLYKY P L, PRZYBYLSKI M, et al. Perspectives of Phage Therapy in Non-bacterial Infections.[J]. Frontiers in microbiology, 2018,9.

[65] RAMACHANDRAN G, BIKARD D. Editing the microbiome the CRISPR way[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2019,374(1772):20180103.DOI:10.1098/rstb.2018.0103.

[66] DUAN Y, LLORENTE C, LANG S, et al. Bacteriophage targeting of gut bacterium attenuates alcoholic liver disease[J]. Nature, 2019,575(7783):505-511.DOI:10.1038/s41586-019-1742-x.